


<b>① BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND</b>		<b>④ Patentschrift DE 2206385 C2</b>		<b>⑤ Int. Cl. 7: C07D 438/04 A61K 31/06</b>	
		<b>⑥ Abkürzungen:</b>		<b>F 23 99 385,3-34</b>	
<b>DEUTSCHES PATENTAMT</b>		<b>⑦ Anmeldung:</b>		<b>16. 2. 72</b>	
		<b>⑧ Offenlegungstermin:</b>		<b>16. 8. 72</b>	
		<b>⑨ Veröffentlichungsart:</b>		<b>21. 4. 82</b>	

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erfindung kann Einspruch erhoben werden

<b>① Patentinhaber:</b> Dr. Karl Thomas GmbH, 7880 Biberach, DE	<b>⑦ Erfinder:</b> Gries, Oskar, Dipl.-Chem. Dr.; Pischmann, Ewald, Dr.; Gieß, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; Harmsen, Rainer, Dipl.-Chem. Dr.; 7880 Biberach, DE
	<b>⑧ Eingereichte Unterlagen:</b> GZ-P 8 20 48 518 Deutsches Patentamt, Anwaltschaft, 2. Auflage 1972, Bd. 1, Seiten 63 bis 67; Reihe Linea 72/76, 22064 bis 22066, herausgegeben vom Bundesamt für die Pharmazeutische Industrie, Frankfurt a. M.;

② 2-Amino-4,4,7,8-tetrahydro-2H-chromen-(4,5-d)-methylolacetat

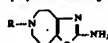
72 595 5072 30

BRUNNEN-DRUCKEREI KLEIN 63 60 30 10/74

X

BEST AVAILABLE COPY

1  
Pantamagritin  
1,3-Amino-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo-  
[4,5-d]azepinderivate der allgemeinen Formel I



in der

R einen geräutigen oder ungeräutigen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten oder durch ein Chlorsäure substituierten Benzoylrest oder einen Pyridincarboxylrest bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2,3-Amino-6-oxo-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]azepinderivate und deren Hydrochlorid.  
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein 5-Halogen-oxepin-(4) der allgemeinen Formel II



in der

R wie im Anspruch 1 definiert ist und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, oder dessen Salz, mit Wasserstoff in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel umgesetzt und gewöhnlich eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I anschließend in der physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Arzneimitteln mit hustenstillender Wirkung.

Die Erfindung betrifft 2-Amino-4,5,6-tetrahydro-6H-oxazolo[4,5-d]azepinderivate der allgemeinen Formel I



in der

R einen geräutigen oder ungeräutigen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten oder durch ein Chlorsäure substituierten Benzoylrest oder einen Pyridincarboxylrest bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze

2  
mit anorganischen oder organischen Säuren und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Beispielsweise kommt für R die Bedeutung Acetyl-, Benzoyl-, Isobenzoyl-, Hexanoyl-, Crotonoyl-, Benzoyl-, 4-Chlorbenzoyl-, Methylbenzoyl- oder Isomethylbenzoyl- in Betracht.

Die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere besitzen sie bei einer geringen Toxizität eine sehr starke antitussive Wirksamkeit, und lassen sich nach folgendem Verfahren in an sich bekannter Weise herstellen:

Umsetzung eines 5-Halogen-oxepin-(4)-Derivates der allgemeinen Formel II,



in der

R wie eingangs definiert ist und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, oder eines Salzes davon mit Wasserstoff.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in der Schmelze und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, z. B. von Essig, die kann jedoch auch in einem Lösungsmittel wie Äthanol, Isopropyl-, tert. Butanol, Essigsäure, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder einem Gemisch derselben zweckmäßigerweise bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Umsetzung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Azepin-(4) mit einem Äquivalent Chlor-, Brom- oder Jod in die hergeleitet wird.

Die erhaltenen Verbindungen können gegebenenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt werden. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Tartronsäure, Pantoinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsmittel verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man durch Halogenierung der entsprechenden Hexahydro-oxepin-(4) mit der äquivalenten Menge Chlor-, Brom- oder Jod in n-Essig oder Chloroform. Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II brauchen nicht weiter gereinigt zu werden.

Die hierfür benötigten Hexahydro-oxepin-(4) sind teilweise bekannt (siehe A. Yokoo et al., Bull. Chem. Soc. Japan 28 [1955] S. 431) oder können analog den Beispielen A bis C hergeleitet werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Oxazole der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere jedoch eine hustenstillende Wirksamkeit bei einer sehr geringen Toxizität.

Beispielsweise wurde die hustenstillende Wirksamkeit der Verbindungen

X

- A = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid,  
 B = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid,  
 C = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid,  
 D = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid,  
 E = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid,  
 F = 2-Amino-6-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazole(4,5-d)pyrimidin-hydrochlorid

im Vergleich zu

Chobetolol = [2-(p-Chlorbenzyl)-3-dimethyl-amino-2-methyl-2-butanol-hydrochlorid]

nach der Methode von Engelbore und Pflüchmann

(Arzneimittelkennung 13, [1963] S. 474 - 482) untersucht, Hierbei wurden die zu untersuchenden Substanzen in einer Dosis von 5 bzw. 20 mg/kg per os jeweils 8-10 Wochen, weißen Ratten verabreicht. Durch Einsetzen eines 12%igen wässrigen Zinnchlorids-Sprays wurden Herzrhythmus anamnestisch. Es wurde untersucht die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Zahl der Herzschläge 30 Minuten nach der Applikation der zu untersuchenden Substanzen gemessen.  
 Ferner wurde die prozentuale Toxizität zu Mäusen der Substanzen orientierend bestimmt; die Beobachtungszeit betrug hierbei jeweils 14 Tage.  
 Die LD<sub>50</sub> der Vergleichssubstanzen im Rattenversuch (siehe Arzneimittelkennung 1980, S. 785).  
 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte.

Substanz	Durchschnittliche prozentuale Veränderung der Zahl der Herzschläge nach Applikation	Alde Toxizität
A	-53	1000 (5 von 10 Tieren gestorben)
B	-26	2000 (3 von 10 Tieren gestorben)
C	-29	2000 (2 von 10 Tieren gestorben)
D	-35	2000 (4 von 10 Tieren gestorben)
E	-54	1000 (5 von 10 Tieren gestorben)
Chobetolol	-9	LD <sub>50</sub> = 600 (Literaturwert)

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:  
 Herstellung der Vorprodukte:

#### Beispiel A

1-Benzyl-benzylhydro-azepin-(4)-hydrochlorid  
 Zu einer stehenden Lösung von 42,0 g (0,73 mmol) Kalium-terbutylat in 210 ml Toluol werden unter Rühren 81,0 g (264 mmol) N-Benzyl-N-methyl-2-methyl-2-propanolamin-äthylat, außer in 120 ml Toluol, innerhalb von 30 Minuten zugegeben, gleichzeitig wird der entstehende Äthylalkohol abdestilliert. Zu der Mischung tropft man anschließend unter Kühlung 100 ml 25%ige Salzsäure und extrahiert die organische Phase dreimal mit 50 ml 20%iger Salzsäure. Die vereinigten Salzsäureextrakte werden anschließend 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit

Natriumhydroxid auf pH 10-11 gestellt und mit Cyclohexan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die erhaltene Masse in 80 ml Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure des Hydrochlorids ausgefällt.

Ausbeute: 40 g (33,3% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 194°C (aus Äthanol).

#### Beispiel B

Hexahydro-azepin-(4)-hydrochlorid  
 80 g (234 mmol) 1-Benzyl-benzylhydro-azepin-(4)-hydrochlorid werden in 720 ml Methanol und 80 ml Wasser in Gegenwart von Palladiumoxyd (8 g) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3-5 Atmosphären hydriert. Nach erfolgter Wasserstoffauf-

X

5  
 nehme wird der Hydrolysealkalysatz abgemessen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der erhaltene Rest in Isopropanol gelöst und mit isopropansäure Salzsäure des Hydrochlorids ausgefällt.  
 Ausbeute: 42 g (90% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 195°C (aus Isopropanol).

## Beispiel C

1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4)  
 18 g (120 mmol) Hexahydro-azepin-(4)-hydrochlorid werden mit 9 ml Wasser und 22 g (61 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und mit 150 ml Chloroform überschichtet. Unter Rühren und Erhitzen auf Siedetemperatur trocknet man nun 11 g (140 mmol) Acetylchlorid, gelöst in 10 ml Chloroform, langsam zu und erhitzt die Lösung noch 4 bis 5 Stunden bei Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen werden die Salze abfiltriert, die Chloroformphase zwei mal mit 50 ml Salzsäure und Wasser extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält so 13,3 g (76% der Theorie) 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) als hellgelbes Öl.  
 Analog werden bei Verwendung der entsprechenden Acetylchloride die 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) hergestellt.

## Beispiel I

2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 14,3 g (61 mmol) 1-Acetyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) (hergestellt durch Bromierung von 1-Acetyl-hexahydro-azepin-(4) mit Brom in Chloroform) werden mit 18,5 g (208 mmol) Harnstoff im verschlossenen 6-Stunden Kug auf 60–70°C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird im Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisch gerührt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung und Abdampfen des Extraktionsmittels wird die Rohsubstanz mit Aceton extrahiert und am Isopropanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.  
 Ausbeute: 8 g (67,2% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 178°C.  
 $C_{14}H_{20}N_4O_2$  (282,22)  
 Ber.: C 59,36, H 6,71, N 21,53.  
 Gef.: C 59,40, H 6,71, N 21,40.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 222°C (Zers.).

## Beispiel 2

2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin  
 14,3 g (61 mmol) 1-Acetyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und 18,5 g (208 mmol) Harnstoff werden in 60 ml Isopropanol zwei bis drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand in Wasser gelöst, um NaCl-Menge wird auf pH 10 gerührt und mit Chloroform extrahiert. Die aus den getrockneten Chloroformextrakten erhaltene Rohsubstanz wird am Isopropanol umkristallisiert.

6  
 Ausbeute: 4 g (33% der Theorie).  
 Schmelzpunkt: 178°C.  
 Das Hydrochlorid erhält man durch Versetzen der alkalischen Lösung der Base mit isopropansäure Salzsäure.  
 Schmelzpunkt: 222°C (Zers.).

## Beispiel 3

2-Amino-6-benzoyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 Hergestellt aus 1-Benzoyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Ausbeute: 41% der Theorie.  
 Schmelzpunkt: 132–138°C.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 182–184°C.  
 $C_{21}H_{24}N_4O_2$  (352,38) + HCl (299,74)  
 Ber.: C 59,17, H 7,67, N 18,82.  
 Gef.: C 59,20, H 7,66, N 18,92.

## Beispiel 4

2-Amino-6-isobenzoyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin  
 Hergestellt aus 1-Isobenzoyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt der Base: 180°C.  
 $C_{21}H_{24}N_4O_2$  (352,38)  
 Ber.: C 59,17, H 7,67, N 18,82.  
 Gef.: C 59,46, H 7,66, N 18,82.

## Beispiel 5

2-Amino-6-crotonoyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin  
 Hergestellt aus 1-Crotonoyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt der Base: 160°C.  
 $C_{17}H_{22}N_4O_2$  (322,36)  
 Ber.: C 59,71, H 6,63, N 18,99.  
 Gef.: C 59,08, H 6,66, N 19,03.

## Beispiel 6

2-Amino-6-benzoyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol-[4,5-d]janzin-hydrochlorid  
 Hergestellt aus 1-Benzoyl-5-brom-hexahydro-azepin-(4) und Harnstoff gemäß Beispiel 1.  
 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 210°C.  
 $C_{21}H_{24}N_4O_2$  + HCl (352,38)  
 Ber.: C 57,28, H 5,50, N 14,32.  
 Gef.: C 57,20, H 5,51, N 14,26.

X

7	8																						
<p><b>Beispiel 7</b></p> <p>2-Amino-6-(4-chlorbenzoyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p>Hergestellt aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Ambeute: 14% der Theorie.</p> <p>Schmelzpunkt der Base: 232 – 233°C</p> <p>Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 238 – 240°C</p> <p><math>C_{19}H_{18}ClN_2O_4</math> (291,74)</p> <p>Bez.: C 57,64, H 4,84, N 14,80, Gel.: C 57,60, H 4,78, N 14,38.</p>	<p><b>Anwendungsbeispiel I</b></p> <p>Dragektorn mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p><b>Zusammensetzung</b></p> <table> <tr><td>Dragektorn enthält:</td><td></td></tr> <tr><td>Wirkstoff</td><td>5,0 mg</td></tr> <tr><td>Milchsücker</td><td>32,5 mg</td></tr> <tr><td>Milchsäure</td><td>10,0 mg</td></tr> <tr><td>Gelatine</td><td>1,0 mg</td></tr> <tr><td>Magnesiumstearat</td><td>0,5 mg</td></tr> <tr><td></td><td>50,5 mg</td></tr> </table> <p><b>Herstellungsverfahren</b></p> <p>Die Mischung der Wirkstoffe mit Milchsücker und Milchsäure wird mit einer 10fachen wässrigen Gelatinelösung durch Sieb 1 mm granuliert, bei 60°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragektornen verpreßt. Die Herstellung muß in abgedunkeltem Räume vorgenommen werden.</p> <p><b>Korngröße</b></p> <p>50 mg, gewölbt</p> <p>Die so erhaltenen Dragektornen werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragektornen werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.</p> <p><b>Dragektorn</b></p> <p>100 mg</p>	Dragektorn enthält:		Wirkstoff	5,0 mg	Milchsücker	32,5 mg	Milchsäure	10,0 mg	Gelatine	1,0 mg	Magnesiumstearat	0,5 mg		50,5 mg								
Dragektorn enthält:																							
Wirkstoff	5,0 mg																						
Milchsücker	32,5 mg																						
Milchsäure	10,0 mg																						
Gelatine	1,0 mg																						
Magnesiumstearat	0,5 mg																						
	50,5 mg																						
<p><b>Beispiel 8</b></p> <p>2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p>Hergestellt aus 1-Hexahydro-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) hydrobromid und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 234 – 235°C</p> <p><math>C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot 2 HCl</math> (331,30)</p> <p>Bez.: C 47,14, H 4,87, N 15,91, Gel.: C 47,20, H 4,98, N 16,06.</p>	<p><b>Anwendungsbeispiel II</b></p> <p>Tropfen mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid</p> <p><b>Zusammensetzung</b></p> <p>100 ml Tropflösung enthalten:</p> <table> <tr><td>p-Hydroxybenzoesäuremethylester</td><td>0,035 g</td></tr> <tr><td>p-Hydroxybenzoesäurepropylester</td><td>0,015 g</td></tr> <tr><td>Anisöl</td><td>0,05 g</td></tr> <tr><td>Methylol</td><td>0,06 g</td></tr> <tr><td>Äthanol rein</td><td>10,00 g</td></tr> <tr><td>Wirkstoff</td><td>0,5 g</td></tr> <tr><td>Zitronensäure</td><td>0,7 g</td></tr> <tr><td>Natriumphosphat nek. x 2 H<sub>2</sub>O</td><td>0,3 g</td></tr> <tr><td>Natriumcyclamat</td><td>1,0 g</td></tr> <tr><td>Glycerin</td><td>15,0 g</td></tr> <tr><td>Dest. Wasser</td><td>ad 100,0 ml</td></tr> </table> <p><b>Herstellungsverfahren</b></p> <p>Die p-Hydroxybenzoesäureester, Anisöl sowie Methylol werden in Äthanol gelöst (Lösung I). Die Pufferbestandteile, die Wirkstoffe und Natriumcyclamat werden in dest. Wasser gelöst und Glycerin zugefügt (Lösung II). Lösung I wird in Lösung II eingebracht und die Mischung mit dest. Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die fertige Tropflösung wird durch ein poröses Filter filtriert. Die Herstellung und Abfüllung der Tropflösung muß unter Lichtschutz und unter Schutzgasung erfolgen.</p>	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g	Anisöl	0,05 g	Methylol	0,06 g	Äthanol rein	10,00 g	Wirkstoff	0,5 g	Zitronensäure	0,7 g	Natriumphosphat nek. x 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g	Natriumcyclamat	1,0 g	Glycerin	15,0 g	Dest. Wasser	ad 100,0 ml
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g																						
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g																						
Anisöl	0,05 g																						
Methylol	0,06 g																						
Äthanol rein	10,00 g																						
Wirkstoff	0,5 g																						
Zitronensäure	0,7 g																						
Natriumphosphat nek. x 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g																						
Natriumcyclamat	1,0 g																						
Glycerin	15,0 g																						
Dest. Wasser	ad 100,0 ml																						
<p><b>Beispiel 9</b></p> <p>2-Amino-6-isonicotinoyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin-oxalat</p> <p>Hergestellt aus 1-Isonicotinoyl-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) hydrobromid und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p><math>C_{21}H_{18}N_4O_5 \cdot 2 HOC-COOH</math></p> <p>Bez.: C 51,72, H 4,63, N 16,28, Gel.: C 51,53, H 4,63, N 16,16.</p>	<p><b>Beispiel 10</b></p> <p>2-Amino-6-hexanooyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazol[4,5-d]jaspin</p> <p>Hergestellt aus 1-Hexanooyl-5-brom-hexahydro-oxepin-(4) und Harstoff gemäß Beispiel 1.</p> <p>Schmelzpunkt der Base: 142°C</p> <p><math>C_{21}H_{24}N_2O_4</math> (351,33)</p> <p>Bez.: C 62,13, H 8,41, N 16,73, Gel.: C 61,50, H 8,17, N 16,98.</p>																						
<p>Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in die üblichen pharmazeutischen Präparate einarbeiten. Die mittlere Einzeldosis beträgt für Erwachsene 2,5 – 10 mg, vorzugsweise 2,5 – 5 mg, und die mittlere Tagesdosis 2,5 – 20 mg, vorzugsweise 2,5 – 10 mg.</p> <p>Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:</p>	<p>Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in die üblichen pharmazeutischen Präparate einarbeiten. Die mittlere Einzeldosis beträgt für Erwachsene 2,5 – 10 mg, vorzugsweise 2,5 – 5 mg, und die mittlere Tagesdosis 2,5 – 20 mg, vorzugsweise 2,5 – 10 mg.</p> <p>Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:</p>																						

X

22 06 385

9

#### Anwendungsbeispiel III

Suppositorien mit 10 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Zylinder enthält:	
Wirksubstanz	10,0 mg
Zäpfchenmasse	1990,0 mg
(z. B. Witepad W 45)	1700,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Substanz wird mit MZb eines Elastischhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingebracht. Die Masse wird bei 37°C in leicht vorgelöste Form gegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

#### Anwendungsbeispiel IV

Ampullen mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Ampulle enthält:	
Wirksubstanz	5,02 mg
Zitronensäure	7,0 mg
Natriumphosphat nek. n. 2 H <sub>2</sub> O	3,0 mg
Natriumpyruvat	1,0 mg
Dest. Wasser	ad 1,0 ml

10

#### Herstellungsverfahren

In angereichertem und unter CO<sub>2</sub>-Begabung abgekühltem Wasser werden nacheinander die Pulverbestandteile, die Wirksubstanz sowie Natriumpyruvat gelöst. Man füllt mit abgekühltem Wasser auf das gegebene Volumen auf und filtert pyrogenfrei.

Abfüllung: in braune Ampullen unter Schutzgasatmosphäre  
20 Minuten bei 120°C  
Sterilisation

Die Herstellung und Abfüllung der Ampullenabfüllung muß in abgetrennten Räumen vorgenommen werden.

#### Anwendungsbeispiel V

Gelatine-Stückkapseln mit 5 mg 2-Amino-6-acetyl-4,5,7,8-tetrahydro-4H-oxazol[4,5-d]jaspin-hydrochlorid

I Kapsel enthält:	
Wirksubstanz	5,0 mg
Codolinsphosphat	10,0 mg
Weichener	1,0 mg
Mahlschleife	8,0 mg
	100,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Opti-Kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

Kapselfüllung: 100 mg

X

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**